

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007 ～ 2011

課題番号：19207015

研究課題名（和文）オートファジーによる生存戦略の分子基盤

研究課題名（英文）Molecular basis of the survival strategy via autophagy

研究代表者

吉森 保 (YOSHIMORI TAMOTSU)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：60191649

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：細胞構造・機能、メンブレントラフィック

1. 研究計画の概要

オートファジーは、真核生物に普遍的な細胞内大規模分解システムとして、飢餓時の栄養源確保から病原体排除まで多彩な機能を持つ。これらの機能の多くは生命維持に関わっており、オートファジーの多面的活用による生存戦略が存在するといえよう。オートファジーの役割の解明が進む一方で、その分子機構ははまだ謎が多い。本研究課題では、生存戦略としてのオートファジーという観点からその分子解剖を行う。

2. 研究の進捗状況

研究開始から2年間に以下の成果を得た。

(1) LC3はproLC3として生合成されると直ちにC末端22残基が切断されLC3-Iとなった後、フォスファチジルエタノールアミンと共有結合しLC3-IIとなる。LC3-Iは細胞質に、LC3-IIはオートファゴソーム膜に局在するが、LC3-IIのオートファジーにおける役割は判明していなかった。我々は、proLC3のプロセッシングを特異的に行うタンパク質分解酵素Atg4Bの不活性変異体が、当該酵素反応の産物であるLC3-Iに強固に結合しLC3-IIの形成を阻害するという奇妙な性質を持つことを見出した。その結果、Atg4B変異体発現細胞ではオートファジーが抑制される。しかし、オートファゴソームの前駆体である隔離膜は形成されていた。ただし、隔離膜の末端が融合して閉鎖しオートファゴソームとなる段階が阻害され、未閉鎖のものが蓄積していた。従って脂質化LC3は、隔離膜の閉鎖（末端の融合）に働いていることが明らかになった。

(2) 長浜バイオ大・山本章嗣教授らとの共

同研究により、オートファゴソームが小胞体の局所に形成される特殊な「ゆりかご」状構造で形成され、そこでは小胞体膜と形成途上のオートファゴソーム膜が連続していることを電子線トモグラフィーで明らかにした。長年の論争の的であるオートファゴソームの起源を知る大きな手がかりとなるものである。

(3) 既知の全てのオートファジー関連タンパク質Atgについて、インタラクトーム解析及び結合タンパク質解析を行い、新規の相互結合関係と新規結合タンパク質を複数発見した。

(4) ある種のウイルスが宿主細胞からの放出時にオートファジーを利用している可能性を示唆する予備データを得た。

(5) 薬剤などでエンドソーム・リソソームの膜を損傷すると、そこにオートファゴソームマーカーのLC3が集積することを見出した。損傷オルガネラの修復あるいは除去にオートファジーが働いている可能性がある。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

生存戦略としてのオートファジーの分子基盤について、マーカーとして広く用いられているが機能が不明であったLC3がオートファゴソーム閉鎖に働くことや、オートファゴソームが小胞体を起源としていることを示唆する発見など、予想を上回る成果を得ており達成度は現時点でも十二分であると考える。

4. 今後の研究の推進方策

今後の展開が期待できる予備的成果を多数得ており、後半2年間でそれらの解析を完成させると同時に、前半での発見をさらに発展させるべく積極的な攻めの研究を行う。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 33 件)

1. Yamaguchi H, Nakagawa I, Yamamoto A, Amano A, Noda T, Yoshimori T*. An initial step of GAS-containing autophagosome-like vacuoles formation requires Rab7. *PLoS Pathog.* (2009) 5(11): e1000670. doi:10.1371/journal.ppat.1000670 査読有

2. Hayashi-Nishino M, Fujita N, Noda T, Yamaguchi A, Yoshimori T*, Yamamoto A*. A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation. *Nat Cell Biol.* 11, 1433-1437. (2009) 査読有

3. Matsunaga K, Saitoh T, Tabata K, Omori H, Satoh T, Kurotori N, Maejima I, Shirahama-Noda, K, Ichimura I, Isobe T, Akira S, Noda T, Yoshimori T*. Two Beclin-1 binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nature Cell Biol.*, 11, 385-396 (2009) 査読有

[学会発表] (計 25 件)

1. Tamotsu Yoshimori, Binding Rubicon to Cross the Rubicon. EMBO Conference on : Autophagy, Cell Biology, Physiology and Pathology, Monte Verità, Ascona, Switzerland(2009. 10. 18-21)

2. Tamotsu Yoshimori, Where they come from?: Mechanistic insight into autophagosome formation in mammals. Gordon Research Conference "Autophagy In Stress, Development And Disease" Ventura, CA, USA (2008. 1. 6-11)

[図書] (計 4 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.saibouseigyoo.com/jp/>